Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

PLASMATISCHES UND RENALES RENIN BEI WISTARRATTEN UNTER BETAREZEPTORENBLOCKADE UND –STIMULATION

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
VOLKER HAMM
aus Stuttgart

1978

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

PLASMATISCHES UND RENALES RENIN BEI WISTARRATTEN UNTER BETAREZEPTORENBLOCKADE UND –STIMULATION

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
VOLKER HAMM
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. Hayduk (Professor Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. S. Heller

FOTO-SCHNELLDRUCK Hans-Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	3
3.	Methodik	4
4.	Versuchsanordnung	8
5.	Ergebnisse	11
5.1	Plasma-Renin-Konzentration (PRC)	11
5.1.1	Laevulose-Gruppe (Gruppe A)	11
5.1.2	Propranolol-Gruppe (Gruppe B)	13
5.1.3	Orciprenalin-Gruppe (Gruppe C)	15
5.1.4	Plasma-Renin-Konzentration der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich	17
5.2	Renale Reninkonzentration (RRC)	21
5.2.1	Renale Reninkonzentration der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich	21
5.3	Vergleich des Gewichtsverhaltens der Nieren N_1 und N_2 der Gruppen A, B und C	27
5.4	Vergleichende Betrachtung von plasmatischer (PRC) und renaler Reninkonzentration (RRC)	31
6.	Diskussion	33
7.	Zusammenfassung	41
8.	Literaturverzeichnis	43

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0009

1. Einleitung

Im Jahre 1898 beschrieben Tigerstedt und Bergman eine pressorisch wirkende Substanz in Nierenhomogenisaten, die sie Renin nannten (43).
Diese Protease spaltet von dem in der Leber gebildeten alpha-2-Globulin Angiotensinogen vier Aminosäuren und den Proteinanteil ab und bildet dadurch das Dekapeptid Angiotensin I.
Vorwiegend während des Lungenkreislaufs wird dieses Dekapeptid unter Abspaltung zweier weiterer Aminosäuren durch das sogenannte converting enzyme in das Oktapeptid Angiotensin II übergeführt, das blutdrucksteigernde Wirkung hat und ein wichtiges Regulativ der Sekretion des Mineralokortikoids Aldosteron darstellt (6, 12, 16).

Zahlreiche Stimuli wie Drosselung der Aorta, der Nierenarterien, der Carotiden oder der Vena cava inferior, Ureterendrosselung, Blutverlust, Dehydratation, natrium- und kaliumarme Diät, Bewegung, Orthostase, Stimulation der Nierennerven oder sympathischer Zentren im Gehirn, Nebennierenrindeninsuffizienz, Nephrose, Lebercirrhose mit Ascites, maligne Hypertonie, Hypoglykämie, sowie die Applikation von Katecholaminen, Diuretika und anderen Substanzen bewirken die Freisetzung von Renin aus den granulierten epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates in den Wänden der vasa afferentia (1).
Ebenso sind verschiedene Faktoren wie Zunahme des Extrazellulärvolumens und Erhöhung des renalen Perfusionsdrucks, Erhöhung des Serumkaliumspiegels, Ausschaltung der nervalen Steuerung durch chirurgische

Denervierung der Niere, Infiltration des Hilus mit Lokalanaesthetika, Ganglienblockade, Entleerung der Noradrenalinspeicher durch Reserpin, Behandlung mit alpha-Methyl-DOPA, sowie Blockade der adrenergen Rezeptoren bekannt, die die Sekretion von Renin hemmen (1).

In der Zusammenschau der Vielzahl von Untersuchungsergebnissen darf beim derzeitigen Wissensstand die Beteiligung von Baro-, Volumen- und Chemorezeptoren bei dem komplexen Reninfreisetzungsmechanismus als gesichert gelten.
Inwieweit diese jedoch im einzelnen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eine Rolle spielen, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

2. Problemstellung

Seit längerem ist bekannt, daß die Betarezeptorenblockade die Plasma-Renin-Spiegel erniedrigt und Betarezeptorenstimulation diese erhöht (2, 3, 10, 29, 31, 40, 49, 50, 52). Dagegen wurden Untersuchungen über das renale Renin unter Betarezeptorenblockade und -stimulation bei gleichzeitiger Mitbestimmung des plasmatischen Renin nur sehr vereinzelt durchgeführt (18, 35).

Denkbar wäre, daß die Betastimulation die Reninfreisetzung und -synthese stimuliert, Betablockade dagegen die entgegengesetzte Wirkung aufweist. Trotzdem könnte eine akute starke Reninfreisetzung eine "Reninverarmung" der Nieren zufolge haben, umgekehrt eine verminderte Reninsekretion eine "Reninspeicherung" in den Nieren verursachen.
Unsere Untersuchungen an Wistarratten nach akuter Betablockade und -stimulation sollten Aufschlüsse über die angeschnittene Frage geben. Die zusätzlichen Untersuchungen nach akuter Natrium- und Volumenverarmung durch Furosemid sollten zeigen, ob ein anderer Mechanismus der Reninstimulation ein vergleichbares Verhalten von renalem und plasmatischem Renin verursacht.

3. Methodik

Die Bestimmung der Plasma-Renin-Konzentration (PRC) und der renalen Reninkonzentration (RRC) erfolgte in Anlehnung an die von Boucher et al. (9) beschriebene Mikromethode. Die Modifikationen gegenüber der Boucherschen Mikromethode erfolgten bezüglich der Vorbehandlung der Tiere zur Substratgewinnung und bezüglich des Substratansatzes; deshalb sind diese methodischen Änderungen im folgenden eingehend dargestellt.

Zur Substratgewinnung wurden männliche Wistarratten mit einem Gewicht von ca. 400 g verwendet, die während 6 Tagen natriumreich ernährt wurden. Um eine Erhöhung der Substratkonzentration zu erzielen, wurden jedem Tier am 1. Tag 3 mg 4,4' - Dimethoxydiäthylstilben (Depot-Östromon^{R}, Merck) und am 3., 4. und 5. Tag 2,5 mg Diäthylstilböstroldipropionat (Cyren B forte^{R}, Bayer) intramuskulär injiziert. Im Anschluß an die letzte Östrogeninjektion wurden die Ratten bilateral nephrektomiert.
Am 6. Tag wurde nach Freipräparieren der Aorta abdominalis diese in Höhe der Bifurkation punktiert, das Blut in eine mit Heparin (Liquemin^{R}, Roche) benetzte Spritze abgezogen und anschließend bei 5000 U/Minute und 4°C 10 Minuten zentrifugiert.
Dem dadurch gewonnenen Rattensubstratplasma wurde pro 100 ml 1 ml einer 15%igen EDTA-Lösung hinzugefügt. Anschließend wurde der pH mit konzentrierter Phosphorsäure auf 6,5 eingestellt. 0,8 ml Plasma wurden 0,8 ml Trisphosphatpuffer (pH 6,5) zugefügt und bis zur Weiterverwendung tiefgefroren.

Die Bestimmung der PRC wurde versuchsbedingt einmal im Venenblut, das nach der Methode von Nöller (33) durch Punktion eines retrobulbären Plexus am Auge gewonnen wurde, durchgeführt, zum anderen im arteriellen Blut der Arteria carotis. Dabei wurde jeweils ca. 0,5 ml Blut mittels einer mit Heparin benetzten Kanüle abgenommen und anschließend sofort bei 12000 U/ Minute für 2 Minuten zentrifugiert und das abpipettierte Plasma tiefgefroren. Zur Weiterverarbeitung wurden 0,1 ml Plasma mit 0,8 ml Rattensubstratplasma, 0,8 ml Trisphosphatpuffer (pH 6,5) und 0,8 ml Dowex 50 WX2-$(NH_4)^+$ 12 bis 15 Stunden inkubiert (Schüttelinkubator Evapo-Mix, Buchler Instruments).
Die Bestimmung der Angiotensin-Wiederfindungsrate erfolgte durch Zugabe von 100 ng synthetischem Angiotensin II (Hypertensin^R, Ciba) gelöst in 0,5 ml NaCl und 0,5 ml Rinderalbumin zum üblichen Inkubationsansatz bei einer Inkubationsdauer von 1 Stunde.

Zur Bestimmung der RRC wurden die Ratten über Flankenschnitte nephrektomiert, die Nieren dekapsuliert, gewogen und tiefgefroren. Nach mehrmaligem Frieren und Tauen wurde eine Hälfte einer am Hilus quergeteilten Niere bei 4°C unter Zusatz von 0,9%iger Kochsalzlösung im Gewebehomogenisator (Fisher No. 7727) homogenisiert und das Homogenisat mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf 250 ml weiterverdünnt. Durch das anschließende 10-minütige Zentrifugieren (Universal Junior I KS, Heraeus Christ) bei 5000 U/Minute und 4°C wurden die festen Bestandteile sedimentiert, der klare Überstand abgegossen und bis zur Weiterverarbeitung für max. 2 Stunden bei 4°C aufbewahrt.
0,1 ml des Überstandes wurden 1 Stunde unter ansonst gleichen Bedingungen wie das Plasma (s.o.) inkubiert.

Im Anschluß an die Inkubation der Proben erfolgte sofort die Säulenchromatographie. Dazu wurden silikonisierte Büretten im unteren Teil locker mit Glaswolle angefüllt und diese mit 1 ml Dowex-Harz und dem Inkubationsgemisch überschichtet. Anschließend wurde die Säule mit 10 ml Ammoniumacetat (0,2 M; pH 0,6), 15 ml 10%iger Essigsäure und 20 ml Aqua dest. ausgewaschen und das Eluat verworfen. Das an das Dowex-Harz gebundene Angiotensin wurde mit jeweils 7 ml Diäthylamin (0,1 N) und 7 ml Ammoniak (0,2 N) eluiert und in silikonisierten Gefäßen aufgefangen; anschließend wurde das Eluat gefriergetrocknet und das Lyophilisat bei -20°C aufbewahrt.

Der Angiotensingehalt der Proben wurde im Blutdruckversuch an 100 - 200 g schweren männlichen Wistarratten bestimmt. Dabei wurde der Angiotensingehalt der Proben am Blutdruckanstieg im Vergleich mit Angiotensin-Standardlösung (Hypertensin^{R}, Ciba) im sogenannten bracket assay gemessen.
Die Ratten wurden mit 7,5 mg/100 g Körpergewicht Pentobarbital (Nembutal^{R}, Abbott) anästhesiert. Zur Blutdruckstabilisierung wurden 2,5 mg/100 g Körpergewicht Pentoliniumtartrat (Ansolysen^{R}, May & Baker) intraperitoneal injiziert. Bei Bedarf wurde Pentobarbital während des Versuches nachinjiziert. Die Tiere wurden tracheotomiert und ein Kunststofftubus eingeführt.
Anschließend erfolgte die Darstellung einer Vena jugularis, in die 2 Katheter eingeführt und fixiert wurden. Über die Katheter wurden die Probenlösung und die Standardlösung mit Mikrospritzen (Micro-Syringe-Burette, Scientific Glas Apparatus Co. Inc.) injiziert. Der Blutdruck wurde blutig über eine in

die Arteria carotis eingebrachte Kanüle mit einem Quecksilbermanometer, dessen Ausschläge mit einem Kymographen (Typ EK 200/225, Jaquet) aufgezeichnet wurden, gemessen.
Die Konzentration der Angiotensin-Standardlösung Val-Angiotensin-2-beta-amid (Hypertensin^{R}, Ciba) betrug 1 ng/5 µl. Die PRC ist in ng Angiotensin/ml Plasma pro Stunde Inkubation (ng AT/ml.h), die RRC in ng Angiotensin/Gesamtniere pro Stunde Inkubation (ng AT/Niere . h) angegeben.

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte ± mittlerer Fehler des Mittelwertes (SE) angegeben. Die Signifikanzprüfung erfolgte durch Students t-Test für gepaarte und ungepaarte Beobachtungen entsprechend der jeweiligen Versuchsanordnung.

4. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an männlichen Wistarratten mit einem Gewicht von 120 - 150 g bei Versuchsbeginn durchgeführt. Während einer mehrtägigen Eingewöhnungsphase erhielten die Tiere eine sogenannte Rattennormalkost (Altromin und Leitungswasser) ad libitum. Anschließend wurden drei Gruppen von je 15 Tieren gebildet. Die Tiere erhielten Laevulose 5% (Laevosan^{R}, Pfrimmer; GruppeA), Propranolol (Dociton^{R}, ICI, Gruppe B) oder Orciprenalin (Alupent^{R}, Boehringer Ingelheim; Gruppe C).
Die Studie (s. Abb. 1) erstreckte sich über insgesamt 8 Tage. Die Tiere erhielten vom ersten Tag an eine NaCl-arme Diät (Altromin Sondermischung C 1306, Altromin GMBH) sowie Leitungswasser. Die Injektionen mit der jeweiligen Substanz erfolgten vom 1. bis 7. Versuchstag gegen 8h und 20h sowie am 8. Versuchstag um 8h. Bei jeder intramuskulären Injektion wurden 0,2 ml Laevulose 5%, 0,15 mg Dociton oder 0,15 mg Alupent pro Tier der entsprechenden Gruppe verabreicht. Bei jedem Tier wurde durch die Punktion eines retrobulbären Venenplexus (Blut a-c, s.u.) sowie durch Punktion der Arteria carotis (Blut d) insgesamt viermal Blut abgenommen. Die Blutmenge betrug jeweils ca 0,5 ml. Die erste Blutabnahme (Blut a) erfolgte am ersten Versuchstag vor der ersten Injektion. Die zweite Blutabnahme (Blut b) erfolgte am siebten Versuchstag vor der morgendlichen Injektion. Beide Abnahmen wurden in einer Äthernarkose durchgeführt.
Am achten Versuchstag wurden die Ratten nach der morgendlichen Injektion zunächst in einem leichten Äther-

rausch gewogen. Ca. 20 Minuten nach dieser Injektion wurden die Tiere durch die intraperitoneale Applikation von 5-Äthyl-5-(1'-methyl-propyl)-2-thio-barbitursäure (Inactin^{R}, Promonta) narkotisiert und 30 Minuten nach der jeweiligen Injektion nach der Nöllerschen Methode Blut c abgenommen. Sofort daran anschließend erfolgte die linksseitige Nephrektomie (N_1) und die Präparation einer Vena jugularis. Über einen in diese eingeführten Katheter wurden dann 10 mg Furosemid (Lasix^{R}, Hoechst) pro Tier injiziert. Genau 1 Stunde nach dieser Furosemid-Injektion erfolgte die vierte Blutabnahme (Blut d) aus der Arteria carotis und die Beendigung des Versuches durch die rechtsseitige Nephrektomie (N_2).

Gruppe A : Laevulose (Laevosan 5%^{R})
Gruppe B : Propranolol (Dociton^{R})
Gruppe C : Orciprenalin (Alupent^{R})

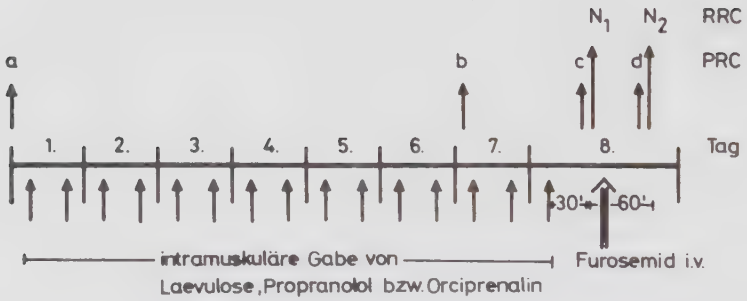

Abbildung 1: Versuchsanordnung der Gruppen A, B und C

5. Ergebnisse

5.1 Plasma-Renin-Konzentration (PRC)

5.1.1 Laevulose-Gruppe (Gruppe A)

In Tabelle 1 sind die Plasma-Renin-Konzentrationen der Kontrolltiere (Gruppe A) dargestellt. Der Wert a gibt die PRC vor Beginn des Experiments an und betrug bei diesen Tieren im Mittel ($\bar{x}$) 30,5 ng/ml.h bei einem mittleren Fehler des Mittelwertes (SE) von $\pm$ 6,6 ng/ml.h.
Nach sechstägiger Laevulose-Injektion kam es zu einem Anstieg der PRC von 30,5 $\pm$ 6,6 ng/ml.h auf 39,9 $\pm$ 8,9 ng/ml.h ($p < 0,05$).
Dieser Wert b, der am 7. Versuchstag vor der Morgenspritze abgenommen wurde und somit das Ergebnis der Langzeitstudie beinhaltet, unterschied sich bei der gepaarten Beobachtung nicht signifikant ($p < 0,35$) vom Wert c, der am 8. Versuchstag 30 Minuten nach der Morgenspritze mit 38,1 $\pm$ 9,8 ng/ml.h gemessen wurde. 60 Minuten nach der intravenösen Gabe von 10 mg Furosemid war die PRC von 38,1 $\pm$ 9,8 ng/ml.h auf 83,5 $\pm$ 11,8 ng/ml.h (Wert d) angestiegen ($p < 0,0005$; siehe Tab. 1).
Vorausgegangen war die linksseitige Nephrektomie bei allen Tieren.

Tier Nr.	a	b	c	d
1	18	17	30	27
2	11	13	20	19
3	77	128	151	184
4	84	75	45	114
5	38	44	42	76
6	17	37	33	58
7	16	51	30	69
8	21	27	16	64
9	16	25	33	98
10	15	11	15	117
11	20	20	38	77
12	23	21	17	107
13	41	50	25	76
Mittelwert	30,5	39,9	38,1	83,5
± SE	6,6	8,9	9,8	11,8

Tabelle 1: Plasma-Renin-Konzentration (ng AT/ml.h) der Tiere der Gruppe A (Laevulose-Gruppe)

5.1.2 Propranolol-Gruppe (Gruppe B)

Tabelle 2 zeigt die PRC der mit dem Betarezeptorenblocker Propranolol behandelten Tiere.
Bei dieser Gruppe war es nach sechstägiger Betablockade - ausgehend von einem Kontrollwert a von 31,8 $\pm$ 5,3 ng/ml.h - zu einem Anstieg der PRC auf 37,5 $\pm$ 3,4 ng/ml.h gekommen, der jedoch nicht signifikant war ($p < 0,2$).
30 Minuten nach der Propranolol-Injektion (Wert c) fiel die PRC auf 29,5 $\pm$ 4,2 ng/ml.h ab ($p < 0,1$) und stieg nach Furosemidapplikation auf 50,5 $\pm$ 8,4 ng/ml.h an ($p < 0,0005$).

Tier Nr.	a	b	c	d
1	67	47	43	67
2	18	22	14	23
3	50	38	24	31
4	45	58	31	35
5	26	37	31	35
6	27	37	54	74
7	24	40	38	99
8	11	10	16	31
9	33	42	19	39
10	66	26	60	120
11	16	44	17	28
12	16	49	16	37
13	15	38	20	37
Mittelwert	31,8	37,5	29,5	50,5
± SE	5,3	3,4	4,2	8,4

Tabelle 2: Plasma-Renin-Konzentration (ng AT/ml.h) der Tiere der Gruppe B (Propranolol-Gruppe)

5.1.3 Orciprenalin-Gruppe (Gruppe C)

Der Kontrollwert a hatte bei den Tieren dieser Gruppe 27,1 ± 4,0 ng/ml.h betragen.
Unter sechstägiger Betastimulation kam es zu einem signifikanten Anstieg der PRC ($p < 0,005$) auf 40,8 ± 4,0 ng/ml.h.
Dieser Stimulationseffekt im Langzeitversuch kam im akuten Versuch durch einen hochsignifikanten PRC-Anstieg auf 238,0 ± 28,6 ng/ml.h (Wert c) sehr viel deutlicher zum Ausdruck ($p < 0,0005$).
Durch die anschließende Gabe von Furosemid ließ sich in dieser Gruppe keine weitere Erhöhung der PRC erzielen. Es kam im Gegenteil unter dieser Behandlung zu einem signifikanten PRC-Abfall auf 189 ± 23,7 ng/ml.h (Wert d; $p < 0,01$; siehe Tab. 3).

Tier Nr.	a	b	c	d
1	60	41	172	208
2	40	41	446	283
3	27	50	201	127
4	45	52	216	244
5	34	34	200	314
6	37	75	106	92
7	28	35	394	305
8	15	64	200	89
9	24	36	320	213
10	21	28	206	168
11	15	30	168	87
12	17	33	400	293
13	4	17	124	70
14	13	35	179	153
Mittel-wert	27,1	40,8	238,0	189,0
± SE	4,0	4,0	28,6	23,7

Tabelle 3: Plasma-Renin-Konzentration (ng AT/ml.h) der Tiere der Gruppe C (Orciprenalin-Gruppe)

5.1.4 Plasma-Renin-Konzentration der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich

Bei Versuchsbeginn (Wert a) fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Reninwerte zwischen den drei Tiergruppen (siehe Tab. 4).
Nach sechstägiger Applikation der jeweiligen Substanz war es bei Kontrolle am 7. Tag in allen Gruppen zu einem Anstieg der PRC gekommen, der zwar unter Betablockade mit Propranolol am geringsten und unter Betastimulation mit Orciprenalin am größten war. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestanden nicht.
Im Gegensatz zur Langzeitstudie (Wert b) kam es im akuten Versuch (Wert c) zu einem unterschiedlichen Verhalten der einzelnen Gruppen. Während Gruppe A (39,9 $\pm$ 8,9 ng/ml.h vs 38,1 $\pm$ 9,8 ng/ml.h) und Gruppe B (37,5 $\pm$ 3,4 ng/ml.h vs 29,5 $\pm$ 4,2 ng/ml.h) leicht abfielen, stieg die PRC der Gruppe C auf 238,0 $\pm$ 28,6 ng/ml.h an. Dieser PRC-Anstieg war gegenüber den Gruppen A und B mit $p < 0{,}0005$ hochsignifikant.

Signifikante Unterschiede erbrachte die Stimulation mit Furosemid. Während die Kontrolltiere mit 83,5 $\pm$ 11,8 ng/ml.h (Wert d) gegenüber den Propranolol-Tieren mit 50,5 $\pm$ 8,4 ng/ml.h deutlich stärker stimuliert wurden ($p < 0{,}025$), ließ sich die PRC der Orciprenalin-Tiere nicht weiter steigern, sondern fiel mit 189,0 $\pm$ 23,7 ng/ml.h sogar signifikant gegenüber dem Wert c ab ($p < 0{,}01$). Gegenüber den Gruppen A und B lag dieser Wert jedoch noch signifikant höher ($p < 0{,}0005$).

Graphisch sind die Ergebnisse der drei Gruppen in Abb. 2 dargestellt.

Die Wiederfindungsrate bei den Bestimmungen der plasmatischen Reninkonzentration betrug 72% (Mittelwert aus 11 Bestimmungen).

Gruppe	a	b	c	d
Laevulose	30,5 ± 6,6	39,9 ± 8,9	38,1 ± 9,8	83,5 ± 11,8
p	N S	N S	N S	<0,025
Propranolol	31,8 ± 5,3	37,5 ± 3,4	29,5 ± 4,2	50,5 ± 8,4
p	N S	N S	<0,0005	<0,0005
Orciprenalin	27,1 ± 4,0	40,8 ± 4,0	238,0 ± 28,6	189,0 ± 23,7
p	N S	N S	<0,0005	<0,0005
Laevulose	30,5 ± 6,6	39,9 ± 8,9	38,1 ± 9,8	83,5 ± 11,8

Tabelle 4: Plasma-Renin-Konzentration (ng AT/ml.h) der Gruppen A, B und C.

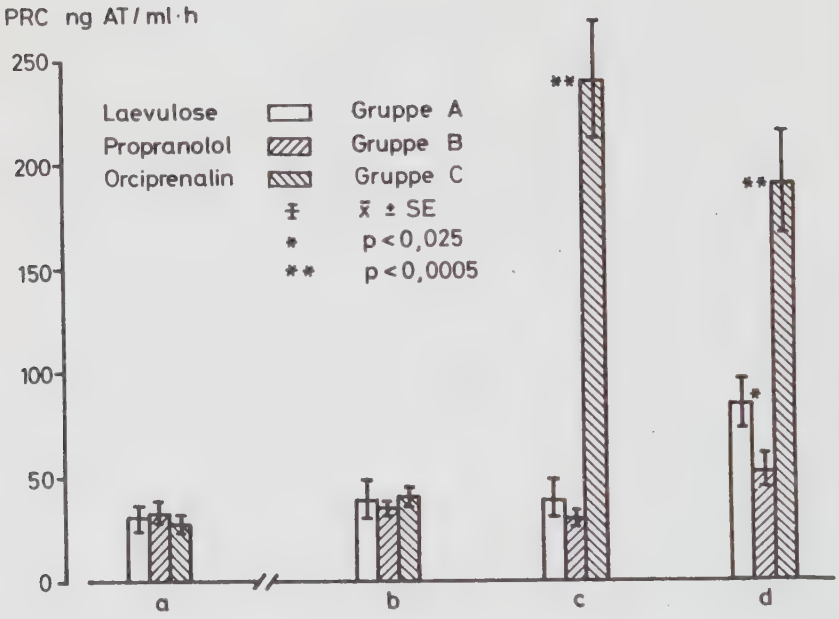

Abbildung 2: Plasma-Renin-Konzentration (PRC)
der Gruppen A, B und C

5.2 Renale Reninkonzentration (RRC)

5.2.1 Renale Reninkonzentration der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich

Die Entnahme der linken Niere (N_1) erfolgte am Morgen des 8. Versuchstages ca. 30 Minuten nach der Injektion des jeweiligen Pharmakons. Die rechtsseitige Nephrektomie (N_2) wurde ca. 60 Minuten nach der Furosemid-Applikation durchgeführt und schloß sich damit direkt an die Blutabnahme d an.
Auffällig war zunächst eine Gewichtszunahme von N_2 gegenüber N_1, die bei allen Tieren bis auf eines nachweisbar war. Nähere Angaben zum Gewichtsverhalten der Nieren der einzelnen Gruppen finden sich im Abschnitt 5.3 und den Tabellen 10 und 11.
Da anzunehmen ist, daß das Gewicht beider Nieren vor der linksseitigen Nephrektomie annähernd gleich war und somit die Gewichtszunahme auf eine Flüssigkeitseinlagerung zurückzuführen sein dürfte, wurde die RRC, um eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu besitzen, pro Gesamtniere angegeben.

Betrachtet man die RRC der einzelnen Gruppen in den Tabellen 5, 6 und 7, so findet sich der N_1-Mittelwert der Gruppe B mit 630 385 $\pm$ 85 685 ng/Niere.h am höchsten und der Gruppe C mit 291 929 $\pm$ 29 343 ng/Niere.h am niedrigsten. Die Kontrollgruppe A lag mit 447 615 $\pm$ 60 245 ng/Niere.h zwischen diesen beiden Werten. Alle Gruppen zeigten einen RRC-Abfall in N_2, der in Gruppe B signifikant war ($p < 0{,}05$) und in den Gruppen A und C die Signifikanzgrenze nicht erreichte (siehe Tab. 5, 6, 7 und 8; Abb. 3).

Tier Nr.	N_1	N_2
1	965 000	553 000
2	539 000	655 000
3	605 000	692 000
4	502 000	262 000
5	514 000	445 000
6	339 000	342 000
7	307 000	273 000
8	152 000	219 000
9	504 000	426 000
10	329 000	265 000
11	459 000	476 000
12	501 000	119 000
13	102 000	255 000
Mittelwert	447 615	383 231
± SE	60 245	48 571

Tabelle 5: Renale Reninkonzentration (ng AT/Gesamtniere.h) der Tiere der Gruppe A (Laevulose-Gruppe)

Tier Nr.	N_1	N_2
1	343 000	192 000
2	944 000	688 000
3	1 421 000	847 000
4	637 000	662 000
5	664 000	965 000
6	513 000	243 000
7	314 000	364 000
8	887 000	633 000
9	709 000	550 000
10	460 000	351 000
11	488 000	448 000
12	365 000	358 000
13	450 000	500 000
Mittelwert	630 385	523 154
± SE	85 685	63 846

Tabelle 6: Renale Reninkonzentration (ng AT/Gesamtniere.h) der Tiere der Gruppe B (Propranolol-Gruppe)

Tier Nr.	N_1	N_2
1	353 000	269 000
2	334 000	252 000
3	268 000	369 000
4	269 000	306 000
5	445 000	411 000
6	331 000	312 000
7	480 000	406 000
8	351 000	354 000
9	342 000	220 000
10	299 000	219 000
11	153 000	175 000
12	84 000	205 000
13	187 000	135 000
14	191 000	174 000
Mittelwert	291 929	271 929
± SE	29 343	23 946

Tabelle 7: Renale Reninkonzentration (ng AT/Gesamtniere.h) der Tiere der Gruppe C (Orciprenalin-Gruppe)

Gruppe	N_1	N_2
Laevulose	447 615 ± 60 245	383 231 ± 48 571
p	< 0,05	< 0,05
Propranolol	630 385 ± 85 685	523 154 ± 63 846
p	< 0,0005	< 0,0005
Oriprenalin	291 929 ± 29 343	271 929 ± 23 946
p	< 0,025	< 0,025
Laevulose	447 615 ± 60 245	383 231 ± 48 571

Tabelle 8: Renale Reninkonzentration (ng AT/Gesamtniere.h) der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich

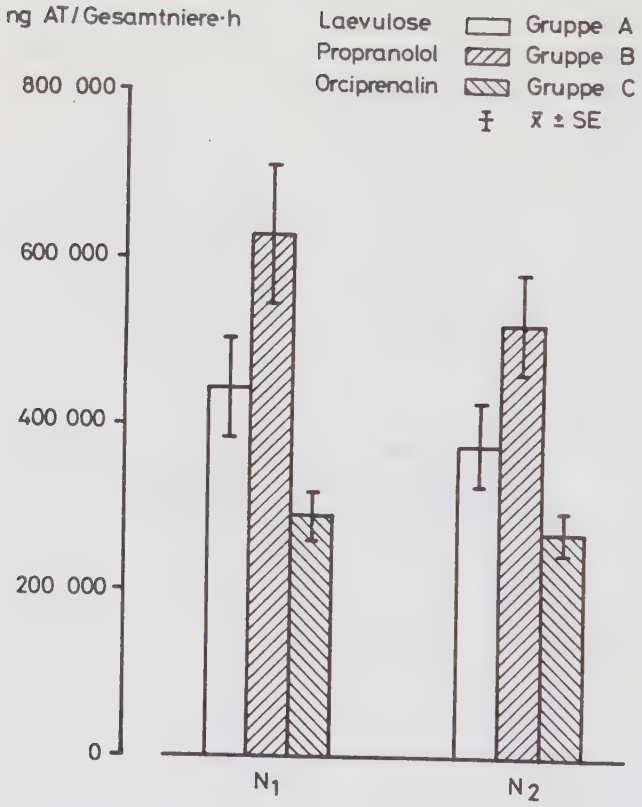

Abbildung 3: Renale Reninkonzentration (RRC) der Gruppen A, B und C . Die Differenzen zwischen den drei Tiergruppen waren signifikant; s. S. 25.

5.3 Vergleich des Gewichtsverhaltens der Nieren N_1 und N_2 der Gruppen A, B und C

Der Mittelwert für N_1 der Gruppe A betrug 846,9 mg $\pm$ 28,7 mg und lag damit nur gering niedriger als der N_1-Wert der Gruppe B mit 856,5 mg $\pm$ 22,9 mg ($p<0,4$). Signifikant niedriger gegenüber den Gruppen A und B lag dagegen der N_1-Wert der Gruppe C mit 772,4 mg $\pm$ 21,8 mg: A vs C $p<0,025$; B vs C $p<0,01$.

Die einseitige Nephrektomie führte in allen Gruppen zu einer signifikanten Gewichtszunahme von N_2. Diesie war in den Gruppen A und B mit 960,6 mg $\pm$ 26,9 mg bzw. 956,2 mg $\pm$ 29,6 mg (Gruppe A: N_1 vs N_2 $p<0,005$; Gruppe B: N_1 vs N_2 $p<0,01$) nahezu identisch und entsprach in Gruppe a einer 13,4%igen und in Gruppe B einer 11,6%igen Zunahme. In Gruppe C nahm das Nierengewicht N_2 um 18,3% auf 913,9 mg $\pm$ 20,9 mg zu ($p<0,0005$). Im Gruppenvergleich unterschieden sich die N_2-Werte nicht signifikant voneinander.

Tier Nr.	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
	N_1	N_2	N_1	N_2	N_1	N_2
1	982	1064	855	891	794	895
2	772	908	735	798	753	834
3	834	922	962	1047	789	1000
4	932	1055	789	909	748	885
5	770	902	867	1031	700	868
6	1048	1158	983	953	798	957
7	970	1065	829	928	658	775
8	762	883	721	855	743	883
9	833	916	897	952	676	905
10	753	873	885	998	748	883
11	846	1008	810	960	960	1060
12	788	883	838	883	897	1039
13	720	851	963	1223	820	937
14	---	---	---	---	730	874
Mittelwert	846,9	960,6	856,5	956,2	772,4	913,9
± SE	28,7	26,9	22,9	29,6	21,8	20,9

Tabelle 9: Nierengewichte der Gruppen A, B und C. Angaben in mg

Gruppe	Gewicht N_1	Gewicht N_2
Laevulose	846,9 ± 28,7	960,6 ± 26,9
p	< 0,4	< 0,475
Propranolol	856,5 ± 22,9	956,2 ± 29,6
p	< 0,01	< 0,15
Orciprenalin	772,4 ± 21,8	913,9 ± 20,9
p	< 0,025	< 0,1
Laevulose	846,9 ± 28,7	960,6 ± 26,9

Tabelle 10: Nierengewichte (mg) der Gruppen A, B und C im Gruppenvergleich

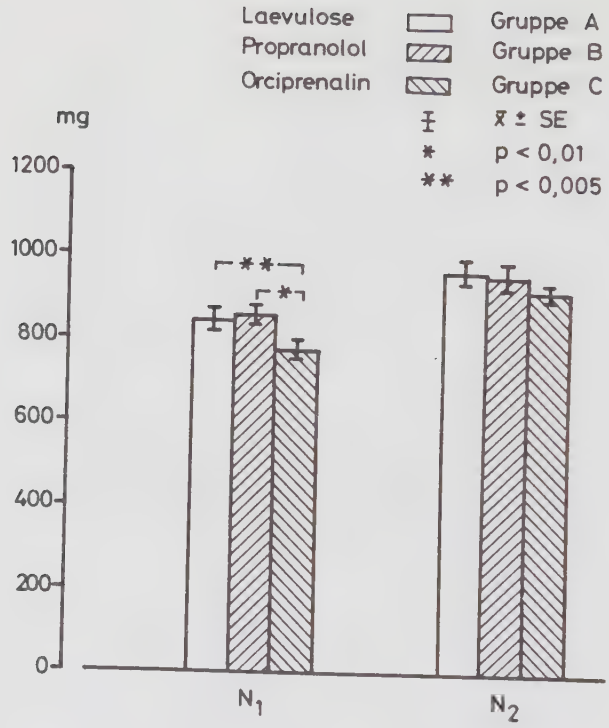

Abbildung 4: Nierengewichte der Gruppen A, B und C

5.4 Vergleichende Betrachtung von plasmatischer (PRC) und renaler Reninkonzentration (RRC)

In Abbildung 5 sind die plasmatischen und renalen Reninkonzentrationen nochmals im Gruppenvergleich graphisch dargestellt. Ausgehend von nahezu identischen Kontrollwerten a war es nach sechstägiger Applikation des jeweiligen Pharmakons zu keinen signifikanten PRC-Anstiegen oder -Abfällen im Gruppenvergleich gekommen (Wert b).
Im akuten Versuch stieg die PRC in der Gruppe C signifikant stark an (Wertc), während in dieser Gruppe die niedrigste RRC (Wert N_1) gemessen wurde. Eine inverse Beziehung fand sich bei den mit Propranolol behandelten Tieren der Gruppe B, deren c-Wert am niedrigsten - ohne sich jedoch signifikant von den Kontrolltieren zu unterscheiden - und deren N_1-Wert am höchsten war.
Nach zusätzlicher Stimulation mittels Furosemid veränderte sich diese Reihung nicht (Wert d bzw. N_2), wobei jedoch auffiel, daß die PRC der Gruppe C unter dieser Behandlung signifikant abfiel.

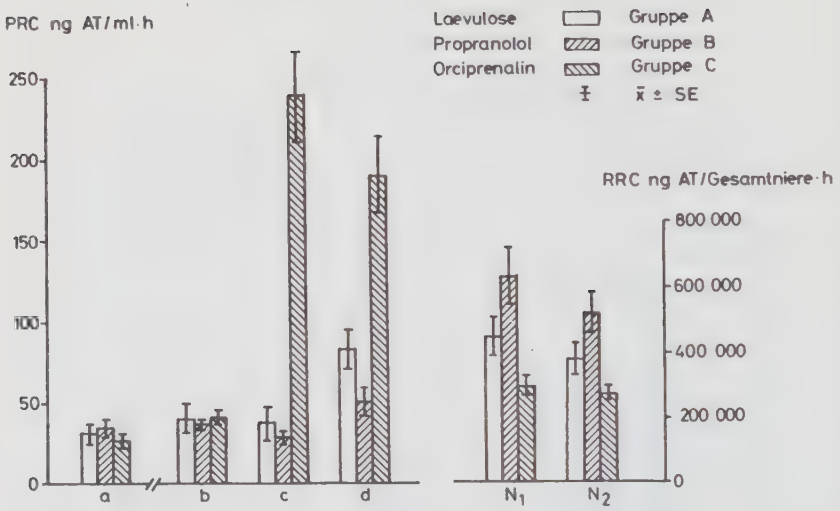

Abbildung 5: Plasmatische und renale Reninkonzentration der Gruppen A, B und C.
Statistische Auswertung s. S. 19 und 25.

6. Diskussion

Der Mechanismus der Reninfreisetzung ist trotz zahlreicher Untersuchungen noch ungeklärt. Gegenwärtig werden drei Theorien der Reninsekretion diskutiert.
Im Jahre 1959 formulierten Tobian et al. (44) die sogenannte Barorezeptorentheorie, die die Abhängigkeit der Reninfreisetzung vom intravasalen Volumen und arteriellen Blutdruck zum Inhalt hat, wobei diese Parameter über intravasale Spannungsrezeptoren in den vasa afferentia in inverser Beziehung zur Freisetzung stehen. Diese Ergebnisse konnten durch andere Autoren (7, 38) bestätigt werden.
1964 stellten Vander und Miller (48) die sogenannte Macula-densa-Theorie auf. Sie postulierten, daß die Natriummenge in der Tubulusflüssigkeit des Macula-densa-Segments umgekehrt proportional der Reninsekretion ist. Diese Hypothese wurde durch Mikropunktionsversuche an Ratten bestätigt (27).
Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen stehen die Untersuchungen von Thurau (42), der in Mikropunktionsversuchen mit Elektrolytlösungen unterschiedlicher Zusammensetzung und unterschiedlichen osmotischen Drucks eine proportionale Beziehung zwischen Natrium- und Reninkonzentration fand.
Hammersen et al. (22) kamen bei Inkubationen von Nierenrindenschnitten und isolierten Glomerula zu entsprechenden Ergebnissen.
Seit den Untersuchungen von Taquini et al., Tobian et al. und Vander (41, 45, 47), die eine Abnahme des renalen Renins durch Denervierung der Nieren bzw. eine gesteigerte Reninfreisetzung durch elektrische Stimulation der Nierennerven und Katecholamingabe nachweisen konnten, konzentrierte sich das In-

teresse vermehrt auf das sympathische Nervensystem als drittem Faktor der Reninfreisetzung.

Eine Integration des autonomen Nervensystems in den Freisetzungsmechanismus findet ihr morphologisches und histochemisches Korrelat in einer dichten adrenergen Versorgung des juxtaglomerulären Apparates (4, 5, 19); außerdem wurde in zahlreichen Untersuchungen den Betarezeptoren eine vermittelnde Rolle bei der nervalen oder humeralen Stimulation der Reninsekretion zugesprochen (1, 10, 15, 29, 34, 40). Andere Untersuchungen lassen diese Befunde jedoch wiederum zweifelhaft erscheinen oder sprechen Alpharezeptoren eine vermittelnde Rolle bei der Reninfreisetzung zu (17, 37, 53).

Propranolol, wie auch andere Betarezeptorenblocker, soll vor allem bei Hypertonikern mit hohen Plasmareninwerten zu einer Senkung der Plasmarenin- und der Blutdruckwerte führen (21, 23). Bei diesen Studien wurde nie plasmatisches und renales Renin bestimmt, so daß nicht ersichtlich ist, ob eine Erniedrigung des plasmatischen Renins unter Betablockade intrarenal zu einer Reninverarmung führt.

Bravo et al. (10) schlossen aus dem Reninabfall nach Propranololgabe bei Patienten mit Hyperreninämie unter diuretischer Therapie sowie aus einem signifikanten Reninanstieg und Anstieg der Aldosteronexkretionsrate nach mehrtägiger Natriumverarmung bei Patienten unter mehrmonatiger Propranololtherapie indirekt auf einen Propranololeinfluß auf die Reninfreisetzung, nicht jedoch auf die -synthese.

Die Beweisführung ohne Messung des renalen Renins erscheint jedoch nicht schlüssig.
Dornier et al. (18) berichteten 1975 über eine geringe, jedoch nicht signifikante Erniedrigung der PRC nach 15-tägiger Propranololgabe (6 mg/kg Körpergewicht bzw. 30 mg/kg Körpergewicht) bei Ratten, ohne daß sich die RRC-Werte signifikant von denen der Kontrolltiere unterschieden.
Anhand dieser Ergebnisse hielten die Autoren eine Blockade der Reninfreisetzung für wahrscheinlicher als eine Blockade der Reninsynthese. Allerdings müßte eine unveränderte Reninsynthese bei verminderter Reninfreisetzung zu einer Erhöhung der RRC führen, sofern die Meßmethode sensitiv genug ist.
In unserem Experiment kam es im chronischen Versuch unter gleichzeitiger kochsalzarmer Diät in allen drei Gruppen zu einem geringen Anstieg der PRC, wobei dieser lediglich in Gruppe C signifikant war. Im Gruppenvergleich bestanden jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß der Einfluß der kochsalzarmen Diät berücksichtigt werden, da diese zu erhöhten Reninwerten in Plasma und Niere führt (11, 20, 51). Weiter kommt es unter dieser Diät zu einer prompteren und stärkeren Reninfreisetzung nach Stimulation (13).

Störfaktoren eines objektiven Resultatvergleiches wie Tagesrhythmik der Renin- und Aldosteronsekretion und jahreszeitliche Schwankungen der PRC durch einen höheren insensiblen Natriumverlust während

der Sommermonate (26, 28, 30) wurden durch Blutabnahme zur gleichen Tageszeit und bei konstanter Raumtemperatur ausgeschaltet.

Die Ergebnisse des chronischen Versuches deuten darauf hin, daß zumindest bei der durch uns gewählten Propranololdosis der durch andere Untersucher (18, 31) gefundene PRC-Abfall durch den PRC-steigernden Effekt einer natriumarmen Diät überspielt wird. Die gegenüber den Kontrolltieren mäßig, jedoch nicht signifikant erhöhten PRC-Werte der Orciprenalin-Tiere deuten auf eine Reninstimulation durch diese Substanz hin.

Andere Autoren (14, 29, 37, 40, 49) konnten im akuten Versuch bei verschiedenen Spezies eine starke Erhöhung der Plasma-Renin-Werte nach Betasympathikomimetikagabe aufzeigen, wobei jedoch bei einigen die Effektivität vom Applikationsweg abhing und häufig als Sekundäreffekt hämodynamischer Änderungen und Änderungen der Nierenfunktion gedeutet wurde.
Ueda et al. (46) fanden keinen Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und Plasma-Renin-Werten nach Isoprenalin, so daß Blutdruckveränderungen per se unter diesen Versuchsbedingungen nicht als Regulativ der Reninsekretion angesehen werden können. Ebensowenig spielt nach Ueda et al. (46) und Nash et al. (32) die renale Durchblutung oder der Natrium- und Wasserhaushalt eine Rolle.

Johns et al. (25) wiesen in vitro nach Zugabe von Isoprenalin - eines dem Orciprenalin nahe verwandten Betasympathikomimetikums - zu einem Inkuba-

tionsansatz von isolierten Nierenrindenzellen der Katze eine verstärkte Reninfreisetzung in das Medium, nicht jedoch eine gesteigerte Netto-Reninproduktion nach.

Unter akuten Versuchsbedingungen konnten wir nach Orciprenalin (Gruppe C) eine Steigerung der PRC um das Sechsfache nachweisen, während die PRC nach Propranolol (Gruppe B) um ca. 25% abfiel. Nach Laevulose (Gruppe A) blieb die PRC praktisch unverändert.
Vergleicht man das Ergebnis der Gruppe B mit den Ergebnissen von Weber et al. (50), die nach einer Propranololdosis von 1 mg/kg Körpergewicht beim Kaninchen einen PRC-Abfall von ca. 40% des Ausgangswertes nachweisen konnten, so ergibt sich im Hinblick auf die von uns verwendete Dosis von 0,7 - 0,8 mg/kg Körpergewicht eine weitgehende Übereinstimmung. Ebenso stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den Untersuchungen von Meurer, Chokshi, Tanigawa u.a., die eine ähnlich starke Erhöhung der Plasmareninspiegel nach Betasympathikomimetika nachweisen konnten. Anhand unseres Versuchsaufbaues läßt sich der auslösende Mechanismus nicht weiter abklären. Jedoch lassen die Untersuchungen von Johns et al. (25) eine direkte betaadrenerge Wirkung an der Zelle ohne systemische Beeinflussung der Reninfreisetzung als gesichert erscheinen.

Die Bestimmung der RRC (N_1), die im Anschluß an den akuten Versuch erfolgte und damit auch den chronischen Versuch beinhaltet, zeigte gegenüber den Untersuchungen von Dornier et al. (18) sowie Peskar et al. (35) ein unterschiedliches Ergebnis.

Während Dornier et al. (18) nach 6 bis 30-fach höherer Propranololdosis keine Unterschiede zwischen dem renalen Reningehalt dieser und der Kontrolltiere bei nicht signifikanter PRC-Erniedrigung feststellen konnten, haben wir eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höhere RRC nachgewiesen. Aus den Angaben von Dornier et al. geht nicht eindeutig hervor, wann Propranolol letztmals vor der Nierenentnahme gegeben wurde. Soweit feststellbar, lag die Propranololgabe mindestens 12 Stunden zurück. In unserer Studie wurden die Substanzen letztmals 30 Minuten vor der ersten Nierenentnahme (N_1) gegeben. Die PRC war unter Orciprenalingabe signifikant höher als die der beiden anderen Gruppen; unter Propranololgabe war die PRC nur unwesentlich niedriger als unter Laevulose. Nach Orciprenalin lagen die RRC-Werte (N_1) um ca. 50% unter den Kontrollwerten und um mehr als 100% unter den RRC-Werten der Propranolol-Gruppe. Die PRC war nach Orciprenalin signifikant gegenüber der Kontrollgruppe und den Werten nach Propranolol erhöht. Betablockade verursachte somit eine Hemmung, Betastimulation eine Steigerung der Reninfreisetzung bei inversem Verhalten des renalen Reningehaltes.
Peskar et al. (35) beobachteten nach Isoproterenol einen signifikanten Anstieg der PRC bei einem Abfall der RRC, der möglicherweise durch die kleine Zahl der untersuchten Tiere nicht signifikant war.

Um einen Einfluß eines betaadrenergen Mechanismus bei der furosemidinduzierten Reninfreisetzung zu prüfen, wurde von uns eine entsprechende Versuchsanordnung gewählt. Dabei ließ sich unter vorheriger Betablockade mit Propranolol ein durch eine hohe Dosis Furosemid induzierter Anstieg der PRC zwar nicht verhindern, jedoch war dieser mit ca. 70% des Ausgangswertes signifikant geringer, als der PRC-Anstieg der Kontrolltiere mit ca. 120%.

Philippi et al. (36) konnten bei Menschen einen Einfluß der Propranololdosis auf den PRC-Anstieg nach Furosemidgabe nachweisen, wobei es unter einer noch höheren Dosis als der von uns gewählten ebenfalls zu einer signifikanten Hemmung des Reninanstiegs kam, während eine 6-fach niedrigere Dosis als unsere diesen Effekt nicht hatte.
Der Hemmeffekt scheint an eine intakte autonome Innervation der Niere gebunden, da Johns und Singer (24) bei Katzen nach vorheriger Denervierung keine Unterschiede im PRC-Anstieg auf Furosemid bzw. Propranolol plus Furosemid fanden. Für eine adrenerge Komponente bei der diuretikainduzierten gesteigerten Plasmareninfreisetzung sprechen auch die von Slotkoff et al. (39) am Menschen erhobenen Befunde, daß diese Steigerung durch Vorbehandlung mit Reserpin verhindert werden kann. Ähnliche Befunde konnten Zehr et al. (54) unter gleichzeitiger Gabe von Propranolol und Chlorothiazid bei Hunden sowie Bonvalet et al. (8) bei Ratten mit positiver Natriumbilanz erheben.

In unserem Versuch konnte durch die Furosemidapplikation 30 Minuten nach der Orciprenalininjektion keine weitere Steigerung der PRC (Wert d) erreicht werden. Es kam im Gegenteil sogar zu einem mäßigen, jedoch signifikanten Abfall.
Möglicherweise war das Maximum der Reninfreisetzung unter Orciprenalin bereits überschritten, und der Stimulus durch Furosemid reichte nicht aus, um den Plasma-Renin-Spiegel auf gleicher Höhe zu halten.
Weiterhin ist zu beachten, daß diese Werte nach einseitiger Nephrektomie gewonnen wurden, was allerdings auch für die Gruppen A und B gilt.

Schließlich könnte auch das freisetzbare Renin in den Nieren der Tiere der Gruppe C erschöpft sein, d. h., daß die Renin-Synthese-Rate mit der durch Orciprenalingabe maximal stimulierten Freisetzung nicht schritthalten kann, so daß ein zu diesem Zeitpunkt gesetzter neuer potenter Stimulus wirkungslos bleibt. Gestützt wird dies auch durch den nur geringen und nicht signifikanten Abfall der RRC von N_2 der Gruppe C. Die Reihung der N_2-Werte veränderte sich unter Furosemidapplikation nicht, wobei sich die einzelnen Gruppen signifikant unterschieden.
Abschließend muß jedoch daraufhingewiesen werden, daß durch eine ausschließliche Berücksichtigung der Reninfreisetzung und des renalen Reningehaltes die gewonnenen Ergebnisse nicht erklärbar sind. Die starke Reninfreisetzung unter Orciprenalin bzw. die geringe Hemmung der Reninsekretion unter Propranolol können größenordnungsmäßig nicht die Differenzen des renalen Renins erklären. Möglicherweise müssen Änderungen der Molekularstruktur des Renins in Betracht gezogen werden, d. h., der Anteil an inaktivem (oder säureaktivierbarem) renalem und plasmatischem Renin müßte berücksichtigt werden.
Zu dem Zeitpunkt, als die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde, waren die unterschiedlichen Reninformen noch nicht bekannt; es kann somit zu dieser Frage nicht Stellung genommen werden.

7. Zusammenfassung

Wie zahlreiche Untersuchungen zeigen, kommt es unter Betarezeptorenblockade zu einem Abfall und unter Betarezeptorenstimulation zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Konzentration (PRC). Das Verhalten der renalen Reninkonzentration (RRC) ist unter diesen Versuchsbedingungen noch weitgehend ungeklärt.

Männlichen Wistarratten (je Gruppe 15 Tiere) wurde zweimal täglich 0,2 ml Laevulose 5%ig (Gruppe A), 0,15 mg Propranolol (Gruppe B) oder 0,15 mg Orciprenalin (Gruppe C) intramuskulär injiziert. Am 1. und 7. Versuchstag wurde in Äthernarkose vor der jeweiligen Injektion und am 8. Versuchstag nach der Injektion Blut abgenommen. Nach dieser Blutabnahme wurden die Ratten linksseitig nephrektomiert (N_1) und 10 mg Furosemid intravenös appliziert. Eine weitere Blutprobe wurde 60 Minuten nach der Furosemid-Gabe in Inactin^R-Narkose abgenommen und der Versuch durch die sich sofort daran anschließende rechtsseitige Nephrektomie (N_2) beendet.

Die PRC stieg in allen Gruppen von nahezu identischen Ausgangswerten nach 7 Tagen leicht an, wobei dieser Anstieg lediglich in Gruppe C signifikant war. Im Gruppenvergleich fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Am 8. Versuchstag fiel die PRC nach Propranolol um ein Viertel des Ausgangswertes ab, während die Tiere nach Orciprenalin einen 6-fachen Anstieg der PRC zeigten. Die PRC der Kontrolltiere blieb unverändert.

Die RRC (N_1) betrug nach Laevulose 447 615 ± 60 245 ng AT/Niere . Stunde, nach Propranolol 630 385 ± 85 685 ng AT/Niere . Stunde und nach Orciprenalin 291 929 ± 29 343 ng AT/Niere . Stunde.

Die Stimulation der PRC durch Furosemid konnte durch Propranolol nicht verhindert, jedoch der PRC-Anstieg gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert werden. In Gruppe C kam es sogar zu einem geringen, jedoch signifikanten PRC-Abfall.
Diesem Ergebnis liegt möglicherweise die Tatsache zugrunde, daß die maximale Stimulation der Reninsekretion durch die Geschwindigkeit der Synthese des freisetzbaren Renins limitiert wird. Eine sympathische Komponente bei der furosemidinduzierten PRC-Erhöhung erscheint möglich, da sich der PRC-Anstieg durch Propranolol-Gabe signifikant vermindern ließ.
Die Reihung der RRC-Werte (N_2) wurde durch die Furosemid-Applikation nicht verändert.
Unsere Ergebnisse zeigen, daß es unter Betarezeptorenblockade bzw. -stimulation zu einem inversen Verhalten der PRC und der RRC kommt.

8. Literaturverzeichnis

1. ASSAYKEEN, T.A., W.F. Ganong: The sympathetic nervous system and renin secretion. In: Martini, L., W.F. Ganong (eds.): Frontiers in Neuroendocrinology 1971, 67 - 102 New York: Oxford University Press 1971

2. ASSAYKEEN, T.A., H. TANIGAWA: Effect of phentolamine, d-propranolol and d,l-propranolol on the renin response to isoproterenol in dogs. Fed. Proc. 31, 1678 (abstract) (1972).

3. ASSAYKEEN, T.A. P.L. CLAYTON, A. GOLDFIEN, W.F. GANONG: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs. Endocrinology 87, 1318 - 1322 (1970).

4. BARAJAS, L., H. LATTA: Structure of the juxtaglomerular apparatus. Circ. Res. 20 - 21, Suppl. II, 15 - 27 (1967).

5. BARAJAS, L. J. MÜLLER: The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis by serial section electron microscopy. J. Ultrastruct. Res. 43, 107 - 132 (1973).

6. BINNION, P.F., J.O. DAVIS, T.C. BROWN, M.J. OLICHNEY: Mechanisms regulating aldosterone secretion during sodium depletion. Amer. J. Physiol. 208, 655 - 661 (1965).

7. BLAINE, E.H., J.O. DAVIS, R.T. WITTY: Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa. Circ. Res. 27, 1081 - 1089 (1970).

8. BONVALET, J.P., J. MENARD: Influence of furosemid and d-l propranolol on glomerular filtration rate and renin secretion in the rat. Pflügers Arch. 346, 107 - 119 (1974).

9. BOUCHER, R., J. MENARD, J. GENEST: A micromethod for measurement of renin in the plasma and kidneys of rats. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 45, 881-890 (1967).

10. BRAVO, E.L., R.C. TARAZI, H.P. DUSTAN: On the mechanism of suppressed plasma-renin activity during beta-adrenergic blockade with propranolol. J. lab. clin. Med. 83, 119 - 128 (1974).

11. BRUBACHER, E.S., A.J. VANDER: Sodium deprivation and renin secretion in unanaesthetized dogs. Amer. J. Physiol. 214, 15 - 21 (1968).

12. BULL, M.B., R.S. HILLMAN, P.J. CANNON, J.H.LARAGH: Renin and aldosterone secretion in man as influenced by change in electrolyte balance and blood volume. Circ. Res. 27, 953 - 960 (1970).

13. BUNAG, R.D., J.H. PAGE, J.W. McCUBBIN: Influence of dietary sodium on stimuli causing renin release. Amer. J. Physiol. 211, 1383 - 1386 (1966).

14. CHOKSHI, D.S., B.K. YEH, P. SAMET: Effects of dopamine and isoproterenol on renin secretion in the dog. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 140, 54 - 57 (1972).

15. COOTE, J.H., E.J. JOHNS, V.H. MACCLEOD, B. SINGER: Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat. J. Physiol. 226, 15 - 36 (1972).

16. CSANKY, M.F.D., B. van der WAL, D. de WIED: The regulation of aldosterone production in normal and sodium-deficient rats. J. Endocr. 41, 173 - 188 (1968).

17. DISTLER, A., S. ABDELHAMID, A. PHILIPPI, K.-H. RAHN: Untersuchungen über den Einfluß einer Beta-Rezeptoren blockierenden Substanz auf die Plasmareninaktivität beim Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 937 - 939 (1971).

18. DORNIER, A. J. GENEST, R. BOUCHER, W. NOWACZYNSKI, M. ROJO-ORTEGA, O. KUCHEL, P. GRANGER: Effect of propranolol on plasma renin activity, renal cortex renin, and adrenal and brain isorenins in rats. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 150, 521 - 524 (1975).

19. GOMBA, Sz., W. BOSTELMANN, V. SZOKOLY, M.B. SOLTÉSZ: Histochemische Untersuchung der adrenergen Innervation des juxtaglomerulären Apparates. Acta biol. med. germ. 22, 387 - 392 (1969).

20. GROSS, F. H. BRUNNER, M. ZIEGLER: Renin-angiotensin-system, aldosterone, and sodium balance. Recent Progr. Hormone Res. 21, 119 - 167 (1965).

21. HAMET, P., O. KUCHEL, J.L. CUCHE, R. BOUCHER, J. GENEST: Effect of propranolol on cyclic AMP excretion and plasma renin activity in labile essential hypertension. Canad.Med. Ass. J. 109, 1099 - 1103 (1973).

22. HAMMERSEN, G., K.-P. KARSUNKY, J. FISCHINGER, J. ROSENTHAL, R. TAUGNER: Influence of sodium concentration on the release of renin from kidney cortex slices and isolated glomeruli. Pflügers Arch. 328, 344 - 355 (1971).

23. HANSSON, L.: Beta-adrenergic blockade in essential hypertension. Effects of propranolol on haemodynamic parameters and plasma renin activity.
Acta med. scand. 550, 1 - 40 (1973).

24. JOHNS, E.J., B. SINGER: Effect of propranolol and theophylline on renin release caused by furosemid in the cat.
Europ. J. Pharmacol. 23, 67 - 73 (1973).

25. JOHNS, E.J., H.K. RICHARDS, B. SINGER: Effects of adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, and salbutamol on the production and release of renin by isolated renal cortical cells of the cat.
Br. J. Pharmacol. 53, 67 - 73 (1975).

26. KROMPECHER-KISS, E., T. KROMPECHER: Kurze Mitteilung: Tagesrythmische Veränderungen im Granulationsindex der juxtaglomerulären Zellen der Rattenniere.
Z. Zellforsch. 137, 141 - 143 (1973).

27. MALNIC, G., R.M. KLOSE, G. GIEBISCH: Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron.
Amer. J. Physiol. 211, 529 - 547 (1966).

28. MENARD, J., J.-M. ROYO-ORTEGA, R. BOUCHER, J. GENEST: Effects of sodium restriction, depletion and overload on plasma renin and the juxtaglomerular index of the rat.
Pathol. Biol. 19, 821 - 827 (1971).

29. MEURER, K.-A.: Die Bedeutung des sympathico-adrenalen Systems für die Reninfreisetzung.
Klin. Wschr. 49, 1001 - 1014 (1971).

30. MICHELAKIS, A.M., R. HORTON: The relationship between plasma renin and aldosteron in normal man.
Circ. Res. 26 - 27, Suppl. I, 185-194 (1970).

31. MICHELAKIS, A.M., R.G. McALLISTER: The effect of chronic adrenergic receptor blockade on PRA in man.
J. clin. Endocrinol. Metab. 34, 386 - 394, (1972).

32. NASH, F.D., H.H. ROSTORFER, M.D. BAILIE, R.L.WATHEN, E.G. SCHNEIDER: Renin release-relation to renal sodium load and dissociation from hemodynamic changes.
Circ. Res. 22, 473 - 487 (1968).

33. NÖLLER, H.G.: Die Blutentnahme aus dem retro-orbitalen Venenplexus.
Klin. Wschr. 33, 770 - 771 (1955).

34. PASSO, S.S., T.A. ASSAYKEEN, A. GOLDFIEN, W.F.GANONG: Effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the medulla oblongata in dogs.
Neuroendocrinology 7, 97 - 104 (1971).

35. PESKAR, B., D.K. MEYER, U. TAUCHMANN, G. HERTTING: Influence of isoproterenol, hydralazine and phentolamine on the renin activity of plasma and renal cortex of rats. Europ. J. Pharmacol. 9, 394 - 396 (1970).

36. PHILIPPI, A., U. WALTER, A. DISTLER, H.P. WOLFF: Einfluß von Propranolol auf die Stimulation der Reninsekretion durch Orthostase und durch Furosemid. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 263 - 265 (1974).

37. REID, J.A., R.W. SCHRIER, L.E. EARLY: An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the release of renin. J. clin. Invest. 51, 1861 - 1869 (1972).

38. SKINNER, S.L., J.W. McCUBBIN, J.H. PAGE: Renal baroreceptor control of renin secretion. Science 141, 814 - 816 (1963).

39. SLOTKOFF, L.M., G.M. EISNER, W. ADAMSON, L.S. LILIENFIELD: The role of the autonomic nervous system in intrarenal regulation of renin secretion. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 683 - 691 (1971).

40. TANIGAWA, H., D.J. ALLISON, T.A. ASSAYKEEN: A comparison of the effects of various catecholamines on plasma renin activity alone and in the presence of adrenergic blocking agents.

In: Hypertension '72, 37 - 44.
Genest, J., E. Koiw (eds.)
Springer Verlag Berlin Heidelberg
New York 1972.

41. TAQUINI, A.C., P. BLAQUIER, A.C. TAQUINI jr.:
Production and role of renin.
Canad. Med. Ass. J. 90, 210 - 213 (1964).

42. THURAU, K., J. SCHNERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43, 410 - 412 (1965).

43. TIGERSTEDT, R., P.G. BERGMAN: Niere und Kreislauf.
Scan. Arch. Physiol. 8, 223 - 271 (1898).

44. TOBIAN, L., A. TOMBOULIAN, J. JANECEK: Effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney.
J. clin. Invest. 38, 605 - 610 (1959).

45. TOBIAN, L., M. BRADEN, J. MANEY: The effect of unilateral renal denervation on the secretion of renin.
Fed. Proc. 24, 405 (abstract) (1965).

46. UEDA, H., H. YASUDA, Y. TAKABATAKE, M. ILZUKA, T.I. ILZUKA, M. IHORI, Y. SAKAMOTO:
Observations on the mechanism of renin release by catecholamines.
Circ. Res. 26 - 27, Suppl. II,
195 - 200 (1970).

47. VANDER, A.J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaesthetized dogs.
Amer. J. Physiol. 209, 659 - 662 (1965).

48. VANDER, A.J., R. MILLER: Control of renin Secretion in the anaestetized dog.
Amer. J. Physiol. 207, 537 - 546 (1964).

49. VANDONGEN, R., W.S. PEART, G.W. BOYD: Adrenergic stimulation of renin secretion in the isolated perfused rat kidney.
Circ. Res. 32, 290 - 296 (1973).

50. WEBER, M.A., J.R. THORNELL, G.S. STOKES: Effects of beta adrenergic blocking agents on plasma renin activity in the conscious rabbit.
J. Pharmacol. exp. Ther. 188, 234 - 240 (1974).

51. WINER, N.: Mechanism of increased renin secretion associated with adrenalectomy, hemorrhage, renal artery constriction, and sodium depletion.
In: Hypertension '72, 25 - 36.
Genest, J., E. Koiw (eds.)
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1972.

52. WINER, N., D.S. CHOKSHI, W.G. WALKENHORST: Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines, and adrenerg receptor antagonist on renin secretion.
Circ. Res. 29, 239 - 248 (1971).

53. WINER, N., D.S. CHOKSHI, MYNG SUN YOON, A.D. FREEDMAN: Adrenergic receptor mediation of renin secretion. J. clin. Endocrinol. 29, 1168 - 1175 (1969).

54. ZEHR, J.E., E.V. FEIGL: Attenuation of renin activity by beta receptor blockade. Fed. Proc. 31, 3447 (abstract) (1972).

Herrn Privatdozent Dr. K. Hayduk danke ich für die Überlassung des Themas, Frau V. Schönherr für die freundliche Hilfe bei dem experimentellen Teil der Untersuchungen.

L E B E N S L A U F

Am 10. Dezember 1946 wurde ich, Volker Hamm, als Sohn des Hans Hermann Hamm und seiner Ehefrau Gertrud Johanna geb. Wagner in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Stuttgart-Hedelfingen und des Zeppelin-Gymnasiums in Stuttgart legte ich am 22.6.1967 die Reifeprüfung ab.

Anschließend leistete ich in Ulm/Do. und Leipheim/Do. meinen Wehrdienst ab.

Im Frühjahr 1969 begann ich, an der Universität Stuttgart Biologie zu studieren.
Im Wintersemester desselben Jahres begann ich das Medizinstudium an der Universität Hohenheim, um nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung an die Universität Tübingen zu wechseln. Dort beendete ich am 23. Dezember 1975 mein Studium mit dem Staatsexamen.

Die ersten 8 Monate meiner Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Inneren bzw. Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Esslingen. Von dort wechselte ich noch 4 Monate an die Chirurgische Klinik des Paracelsus-Krankenhauses in Ostfildern-Ruit.
Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten in Esslingen.